

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/077863 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07B 37/04**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001277

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Februar 2005 (09.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 006 785.6
11. Februar 2004 (11.02.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **LANXESS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE];
51369 Leverkusen (DE).

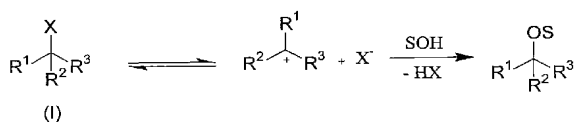
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MAYR, Herbert**
[DE/DE]; Starnberger Wiese 4, 82319 Starnberg (DE).
HOFMANN, Matthias [DE/DE]; Türkenstr. 29a,
80799 München (DE). **MINEGISHI, Shinya** [JP/JP];
Hatakeyama 400-1 Kawamoto, Saitama, Saitama 369-1107
(JP). **HAMPEL, Nathalie** [DE/DE]; Claudius-Keller-Str.
66, 81669 München (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **LANXESS DEUTSCHLAND
GMBH**; 51369 Leverkusen (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

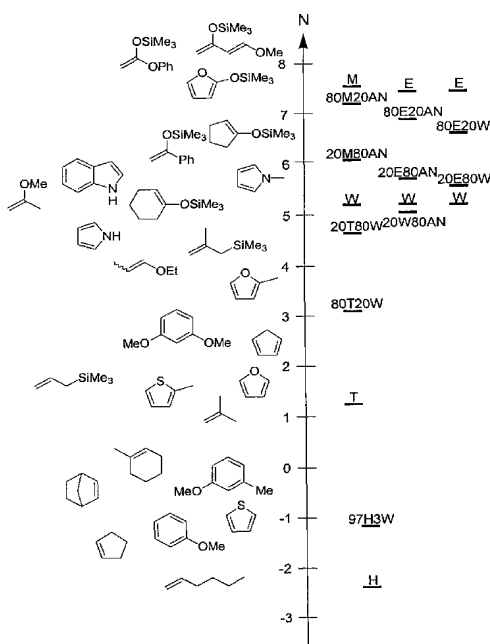
(54) Title: METHOD FOR ESTABLISHING CC BONDS BETWEEN ELECTROPHILIC SUBSTRATES AND π -
NUCLEOPHILES IN NEUTRAL TO ALKALINE AQUEOUS OR ALCOHOLIC SOLVENTS WITHOUT USING A LEWIS OR
BRONSTED ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR CC-BINDUNGSKNÜPFUNG ZWISCHEN ELEKTROPHILEN SUBSTRATEN UND
 π -NUCLEOPHILEN IN NEUTRALEN BIS BASISCHEN WÄSSRIGEN ODER ALKOHOLISCHEN LÖSUNGSMITTELN
OHNE DEN EINSATZ EINER LEWIS- ODER PROTONENSÄURE



(57) Abstract: The invention relates to a method for establishing carbon-carbon bonds by reacting electrophilic substrates that have a solvolysis rate k_{EtOH} (25°C) $> 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ and π compounds. The method is characterized by generating the intermediary carbocations in neutral to alkaline aqueous or alcoholic solvents or solvent mixtures without using a Lewis or Brönsted acid.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungs knüpfung durch Umsetzung von elektrophilen Substraten, die eine Solvolysengeschwindigkeit k_{EtOH} (25 °C) $> 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ besitzen und π -Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewissäure oder Protonensäure zum Einsatz kommt.



WO 2005/077863 A1



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

VERFAHREN ZUR CC-BINDUNGSKNÜPFUNG ZWISCHEN ELEKTROPHILEN SUBSTRATEN UND PI-NUCLEOPHILEN IN NEUTRALEN BIS BASISCHEN WÄSSRIGEN ODER ALKOHOLISCHEN LÖSUNGSMITTELN OHNE DEN EINSATZ EINER LEWIS- ODER PROTONENSÄURE

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung durch
5 Umsetzung von elektrophilen Substraten mit einer Solvolysengeschwindigkeit k_{EtOH} (25 °C) $> 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ und π -Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewissäure oder Protonensäure zum Einsatz kommt.

Lewis-Säure- (oder auch Protonen-Säure-) induzierte Umsetzungen von Elektrophilen, wie z.B.
10 Alkylhalogeniden mit π -Verbindungen wie z.B. Arenen oder Heteroarenen (Friedel-Crafts-Alkylierungen: C. Friedel, J.M. Crafts, J. Chem. Soc. 1877, 32, 725; C.C. Price, Org. React. 1946, 3, 1-82; G.A. Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley, New York, 1963-1964, Bd. 1 und 2; R. Taylor, Electrophilic Aromatic Substitution, Wiley, New York, 1990, S. 187-203.), oder anderen ungesättigten Systemen stellen wichtige CC-verknüpfende Reaktionen zur Einführung von
15 Alkylsubstituenten in Arene oder andere π -Systeme dar.

Bei diesen häufig als Friedel-Crafts-, Hoaglin-Hirsch- (R.I. Hoaglin, D.H. Hirsch, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 3468-3472.), Hosomi-Sakurai- (A. Hosomi, Acc. Chem. Res. 1988, 21, 200-206; I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes, in: Organic Reactions, A. S. Kende (Hrsg.), Wiley, New York, 1989, Vol. 37, 57-
20 575.) oder Mukaiyama-Reaktionen (T. Mukaiyama, M. Murakami, Synthesis 1987, 1043-1054; R. Mahrwald, Chem. Rev. 1999, 99, 1095-1120; M.T. Reetz, W.F. Maier, H. Heimbach, Chem. Ber. 1980, 113, 3734-3740; M.T. Reetz, W.F. Maier, I. Chatziosifidis, A. Giannis, H. Heimbach, U. Löwe, Chem. Ber. 1980, 113, 3741-3757.) bezeichneten Verfahren werden zur Aktivierung der elektrophilen Substrate üblicherweise Metallhalogenide des Formeltyps MX_n , wie z.B. AlCl_3 ,
25 AlBr_3 , BCl_3 , BF_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , SbF_5 , GaCl_3 , ZnCl_2 (G.A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7448.) oder POCl_3 eingesetzt, die bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze durch Hydrolyse irreversibel deaktiviert werden.

Als Lösungsmittel werden häufig chlorierte Kohlenwasserstoffe eingesetzt, die ein geringes Koordinierungsvermögen gegenüber Metallhalogeniden aufweisen. Da die Lewis-Säuren
30 feuchtigkeitsempfindlich sind, wird unter striktem Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet, was großen präparativen Aufwand verursacht.

Der Einsatz von wässrigen Reaktionsmedien hat große Bedeutung in der synthetischen organischen Chemie erlangt. CC-verknüpfende Reaktionen, die in solchen Lösungsmitteln durchgeführt werden

- können, stellen hierbei eine große Herausforderung dar (A. Lubineau, J. Ange, Y. Queneau, Synthesis 1994, 741-760; C.J. Li, Chem. Rev. 1993, 93, 2923-2935.). Desweiteren werden in wässrigen Medien oft bessere Reaktivitäten und Selektivitäten erzielt als unter wasserfreien Bedingungen (S. Kobayashi, K. Manabe, Chem. Eur. J. 2002, 18, 4094-4101; S. Kobayashi, Eur. J. Org. Chem. 1999, 15-27.).

Die Anwendungsbreite von Friedel-Crafts-Reaktionen ist aus einer Vielzahl von Gründen begrenzt.

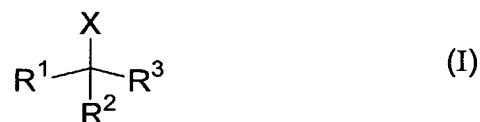
- Viele Heteroaromaten eignen sich nicht für die Friedel-Crafts-Alkylierung. Weiterhin stören auch zahlreiche funktionelle Gruppen wie -OH, -OR, -NH₂, -NR₂, die von der Lewis-Säure komplexiert werden, den Reaktionsverlauf (T. Laue, A. Plagens, Namens- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie, Teubner, Stuttgart, 1994, S. 128-132.).

Beim Einsatz von Alkoholen als Elektrophile ist in einigen Fällen bekannt, dass Lewis-Säuren durch Protonen-Säuren, insbesondere H₂SO₄ oder HF, ersetzt werden können. Jedoch ergeben sich vor allem beim Einsatz von HF erhebliche Nachteile. HF ist stark giftig und korrosiv.

- Substrate, die säurelabile Gruppen, wie z.B. Alkylenolether, Silylenolether, Ketenacetale oder Enamine beinhalten, können durch Lewis- oder Protonensäuren zersetzt werden.

- Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, durch welches eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung im Sinne einer Friedel-Crafts- oder dazu verwandten Reaktion ohne die Verwendung einer Lewis- oder Protonen-Säure in nichtchlorierten Lösungsmitteln bewerkstelligt wird und somit den Einsatz einer Vielzahl zusätzlicher Substrate unter moderaten Reaktionsbedingungen erlaubt, was gegenüber den etablierten Synthesemöglichkeiten prägnante ökologische und ökonomische Vorteile bietet.

Diese Aufgabe wird gelöst durch den Einsatz von Verbindungen des allgemeinen Formeltyps (I),



- welche Solvolysengeschwindigkeiten von $k_{\text{EtOH}} > 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (25 °C) aufweisen.

Die relative Bildungsgeschwindigkeit von Carbokationen kann u.a. mit Hilfe der Ethanolysenkonstante k_{EtOH} , d.h. der Geschwindigkeitskonstante der Solvolyse in 100 % Ethanol bei 25°C angegeben werden.

Insbesondere zur Angabe der relativen Reaktivität von Alkylhalogeniden, vor allem von Chloriden oder Bromiden, ist diese Bestimmungsgröße herangezogen worden. Die entsprechenden Werte für k_{EtOH} (25°C) können zahlreichen Veröffentlichungen (J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, Chem. Ber. 1994, 127, 205-212; Dissertation J.-P. Dau-Schmidt, Medizinische Universität zu Lübeck 1992; P. Vogel, Carbocation Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1985, Kapitel 7; G.A. Olah, P. von R. Schleyer, Carbonium Ions, Vol. 1-5, Interscience, New York, 1968-1976; X. Creary, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1, JAI, Greenwich, CT, 1989; J.M. Coxon, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2, JAI, Greenwich, CT, 1995.) entnommen werden. Zur Bestimmung weiterer Solvolysengeschwindigkeiten kann das bei Winstein und Grunwald (E. Grunwald, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 846-854; S. Winstein, E. Grunwald, H.W. Jones, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 2700-2707.) beschriebene Verfahren verwendet werden.

Beispiele für die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 an den Verbindungen des Typs (I) mit den angegebenen Mindestwerten an k_{EtOH} , die jedoch keine erschöpfende Aufzählung darstellen, sind Substituenten, die unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, vorzugsweise C_1 - C_4 Alkyl, insbesondere Methyl, Aryl, vorzugsweise C_6 - C_{10} -Aryl, insbesondere Phenyl, substituiertes Aryl, vorzugsweise durch Amino-, Alkoxy- oder Alkylsubstituenten, insbesondere 4-Methoxyphenyl (Anisyl) und 4-Methylphenyl (Tolyl), substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, insbesondere Thiophen, Furan und Pyrrol, verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl, vorzugsweise C_2 - C_{10} -Alkenyl, insbesondere 3-Methylbut-2-enyl, Cycloalk-2-enyl, vorzugsweise C_4 - C_7 -Cycloalk-2-enyl, insbesondere Cyclopent-2-enyl und Cyclohex-2-enyl, Cyclo-, Bicyclo- und Tricycloalkyl, vorzugsweise C_3 - C_8 -Cycloalkyl und C_5 - C_8 -Bicyclo- und Tricycloalkyl, Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Aryloxy oder Wasserstoff. Desweiteren können zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 einen Alkylring bilden, vorzugsweise C_3 - C_8 -Cycloalkyl und C_5 - C_8 -Bicyclo- und Tricycloalkyl.

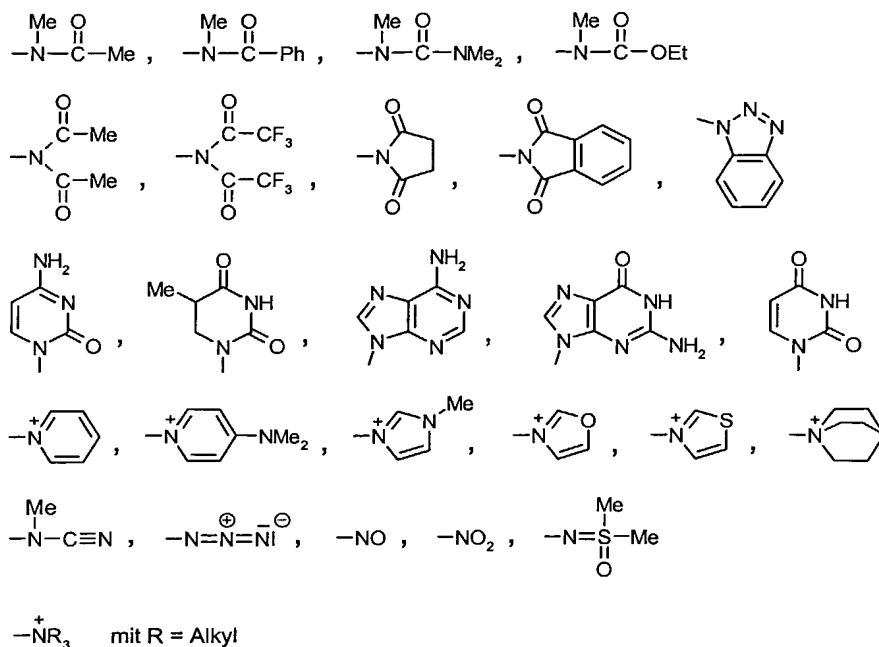
X entspricht einer durch die angegebene Solvolysengeschwindigkeit vorgegebenen Abgangsgruppe; insbesondere ist X = Halogen, Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, und Benzyloxy, Alkyl- oder Arylsulfonato, insbesondere Methansulfonato, Trifluormethansulfonato, Benzolsulfonato, p-Toluolsulfonato; es kann aber auch gewählt sein aus der Gruppe substituier-tes oder unsubstituier-tes Phenoxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Carbamoyl, Alkylloxycarbonyloxy, Aryloxycarbonyloxy, Siloxy, insbesondere Trimethylsiloxo, Phosphato, Phosphonato, Hypophosphonato, Alkylperoxy, Sulfato, Sulfenyl, Sulfonyl, S-Alkylsulfoxy, S-Arylsulfoxy, Alkylthio, Arylthio, Thiocyanato, Isothiocyanato, Ureato und Imidyl. Synthetisch leicht zugänglich und als sehr effektiv erwiesen haben sich Verbindungen mit X = Halogen. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor und Brom. Eine Zusammenstellung möglicher Abgangsgruppen zeigt Aufstellung 1.1.

Aufstellung 1.1Halogen $-I$, $-Br$, $-Cl$, $-F$

Sauerstoff-Substituenten

 $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CF_3$ $-O-\text{C}_6\text{H}_5$, $-O-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$, $-O-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2$, $-O-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2$, $-O-\text{C}_6\text{H}_2(NO_2)_3$, $-O-\text{C}_6\text{H}_4-CN$ $-O-\text{C}(=O)-CH_3$, $-O-\text{C}(=O)-C(CH_3)_3$, $-O-\text{C}(=O)-CF_3$, $-O-\text{C}(=O)-C_3F_7$ $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-Br$, $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2$, $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2$ $-O-\text{C}(=O)-NMe_2$, $-O-\text{C}(=O)-NH_2$, $-O-\text{C}(=O)-NHPh$, $-O-\text{C}(=O)-NPh_2$ $-O-\text{C}(=O)-OMe$, $-O-\text{C}(=O)-OtBu$, $-O-\text{C}(=O)-OPh$, $-O-\text{C}(=O)-OBn$, $-O-\text{C}(=O)-OAc$ $-O-\text{C}(=NH)-CCl_3$ $-OSiMe_3$, $-OSiMe_2tBu$, $-OSiPh_3$, $-OSi(OEt)_3$, $-OSiMe_2Ph$, $-OSi(i-Pr)_3$ $-O-N=O$, $-O-NO_2$, $-O-N=NAr$ $-O-\text{P}(=O)(O^-)-O^-$, $-O-\text{P}(=O)(O^-)-OMe$, $-O-\text{P}(=O)(OMe)-OMe$, $-O-\text{P}(=O)(O^-)-O-\text{P}(=O)(O^-)-O^-$ $-O-\text{P}(=O)(OMe)-Me$, $-O-\text{P}(=O)(OMe)-Ph$, $-O-\text{P}(=O)(Me)-Me$, $-O-\text{P}(=O)(Ph)-Me$, $-O-\text{P}(=O)(Ph)-Ph$, $-O-P(OEt)_2$ $-O-OtBu$ $-O-\text{S}(=O)_2-Me$, $-O-\text{S}(=O)_2-Et$, $-O-\text{S}(=O)_2-CH_2CF_3$, $-O-\text{S}(=O)_2-CF_3$, $-O-\text{S}(=O)_2-C_4F_9$ $-O-\text{S}(=O)_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-O-\text{S}(=O)_2-\text{C}_6\text{H}_4-Me$, $-O-\text{S}(=O)_2-\text{C}_6\text{H}_2(F)_4$ $-O-\text{S}(=O)_2-OMe$, $-O-\text{S}(=O)_2-OEt$, $-O-\text{S}(=O)_2-NMe_2$, $-O-\text{S}(=O)_2-Ph$, $-O-\text{S}(=O)_2-Et$

Stickstoff-Substituenten



- Die bei dem Verfahren erfindungsgemäß als nucleophile Verbindungen einsetzbaren π -Verbindungen sind aliphatische π -Nucleophile, wie z.B. substituierte Alkene und Alkine, Allyl- und Propargylsilane, Alkylenolether, Silylenolether, (Silyl-) Ketenacetale und Enamine, oder
- 5 aromatische π -Nucleophile, wie z.B. donorsubstituierte Aromaten, Heteroaromaten, vorzugsweise substituierte oder unsubstituierte Furane, Thiophene, Pyrrole oder Indole.

Die eingesetzten π -Verbindungen werden als Lösungen in einem Konzentrationsbereich von 0.01 M bis 20 M, vorzugsweise 0.1 M bis 5 M, insbesondere 0.5 M bis 2 M in den nachfolgend aufgeführten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen eingesetzt.

- 10 Die eingesetzten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische sind oder setzen sich zusammen aus der Gruppe Alkohole, insbesondere Ethanol, Methanol, 2,2,2-Trifluorethanol oder 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, Tetrahydrofuran, Wasser, Aceton, Acetonitril und Dioxan.

- Insbesondere kommen Aceton/Wasser-Mischungen, vorzugsweise 80 % wässriges Aceton (80A20W (v/v)), Acetonitril/Wasser-Mischungen, vorzugsweise 90 % wässriges Acetonitril
- 15 (90AN10W (v/v)), oder reines 2,2,2-Trifluorethanol zum Einsatz.

Die Solvolyse von Verbindungen des Typs (I) in den oben angeführten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen folgt dem Reaktionsschema gemäß Fig. 1, wobei SOH die nucleophile Komponente in einem der verwendeten Lösungsmitteln ist:

Es wurden zahllose Untersuchungen über Geschwindigkeiten und Produkte von S_N1 -Reaktionen durchgeführt (J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, Chem. Ber. 1994, 127, 205-212; Dissertation J.-P. Dau-Schmidt, Medizinische Universität zu Lübeck 1992; P. Vogel, Carbocation Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1985, Kapitel 7; G.A. Olah, P. von R. Schleyer, Carbonium Ions, Vol. 1-5, Interscience, New York, 1968-1976; X. Creary, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1, JAI, Greenwich, CT, 1989; J.M. Coxon, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2, JAI, Greenwich, CT, 1995.). Ein beträchtlicher Teil der Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität von Carbokationen ($R^1R^2R^3C^+$), den Zwischenstufen dieser Reaktionen, wurde aus Solvolysen-Studien abgeleitet.

- 10 Im zweiten Reaktionsschritt des Reaktionsschemas gemäß Fig. 1 wird in einer schnellen Reaktion das intermediär gebildete Carbokation durch das entsprechende Lösungsmittel abgefangen.

Nach Meinung der Fachwelt sind solche Abfangreaktionen durch Lösungsmittel zu schnell, als dass eine Reaktion zwischen dem intermediär generierten Carbokation und einem eventuell anwesenden π -Nucleophil stattfinden könnte.

- 15 Lediglich im speziellen Beispiel des α -(N,N-Dimethylthiocarbamoyl)-4-methoxybenzylkations wurde im Rahmen mechanistischer Untersuchungen gezeigt, dass dieses Intermediat durch π -Nucleophile, die durch $N > 6$ der Mayr-Skala gekennzeichnet sind, abgefangen werden kann, wenn es solvolytisch in 50 % wässrigem Acetonitril (50AN50W (v/v)) erzeugt wird. Da Nucleophilie-Parameter für Lösungsmittel damals nicht zur Verfügung standen, konnte diese Beobachtung nicht
20 verallgemeinert werden. Weder war es erkennbar, dass dies auch für andere Typen von Carbokationen gelten muss, noch konnten Konsequenzen für die Organische Synthese gezogen werden. Seit der von Richard zitierten Veröffentlichung von Mayr (Angew. Chem. 1994, 106, 990-1010.) wurden für zahlreiche weitere π -Systeme die Nucleophilie-Parameter N und s publiziert (H. Mayr, B. Kempf, A.R. Ofial, Acc. Chem. Res. 2003, 36, 66-77; B. Kempf, N. Hampel, A.R. Ofial,
25 H. Mayr, Chem. Eur. J. 2003, 9, 2209-2218.). Für zahlreiche nucleophile π -Systeme können die Werte N und s diesen Veröffentlichungen entnommen werden.

- Der Durchbruch zu der nun vorliegenden Erfindung kam dadurch zustande, dass mit Hilfe photometrischer Messungen durch konventionelle UV-Vis-Spektroskopie, Stopped-Flow-Methoden und Laser-Flash-Techniken jetzt auch N - und s -Parameter für die erfindungsgemäß
30 verwendeten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische ermittelt werden konnten (Tab. 1).

Tab. 1

Solvens ^a	N	s
W	5.20	0.89
91W9AN	5.16	0.91
80W20AN	5.04	0.89
67W33AN	5.05	0.90
50W50AN	5.05	0.89
33W67AN	5.02	0.90
20W80AN	5.02	0.89
10W90AN	4.56	0.94
20W80A	5.77	0.87
10W90A	5.70	0.85
T	1.23	0.92
90T10W	2.93	0.88
80T20W	3.20	0.88
60T40W	3.42	0.90
50T50W	3.57	0.89
40T60W	3.77	0.88
20T80W	4.78	0.83
10T90W	5.04	0.90
E	7.44	0.90
90E10W	7.03	0.86
80E20W	6.68	0.85
60E40W	6.28	0.87
50E50W	5.96	0.89
40E60W	5.81	0.90
20E80W	5.54	0.94

Solvens ^a	N	s
10E90W	5.38	0.91
91E9AN	7.10	0.90
80E20AN	6.94	0.90
67E33AN	6.74	0.89
50E50AN	6.37	0.90
33E67AN	6.06	0.90
20E80AN	5.77	0.92
10E90AN	5.19	0.96
M	7.54	0.92
91M9AN	7.45	0.87
80M20AN	7.20	0.89
67M33AN	7.01	0.91
50M50AN	6.67	0.90
33M67AN	6.38	0.92
20M80AN	6.04	0.94
10M90AN	5.55	0.97

^a Lösungsmittelgemische sind in Vol-% angegeben (v/v): M = Methanol, E = Ethanol,

W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, AN = Acetonitril, A = Aceton. Die Zahl vor dem jeweiligen Lösungsmittelkürzel entspricht der Mengenangabe in %.

- 5 Zudem wurden durch Korrelation der von der Arbeitsgruppe Mayr erhaltenen N-Werte mit den Nucleophilie-Werten N_T , die von der Arbeitsgruppe Kevill (Advances in Quantitative Structure-Property Relationships, Vol. 1, Charton, M. ed., JAI Press, Greenwich, Conneticut, 1996, 81-115) aus Solvolysengeschwindigkeiten von Methylsulfoniumionen ermittelt wurden, Näherungswerte für zahlreiche weitere Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische bestimmt (Tabelle 2).

Tab. 2

a	N _T ^b	N ^c
70E30W	-0.20	6.48 ^d
30E70W	-0.93	5.68 ^d
95A5W	-0.49	6.05
70A30W	-0.42	6.16
60A40W	-0.52	6.00
50A50W	-0.70	5.73
40A60W	-0.83	5.54
30A70W	-0.96	5.34
20A80W	-1.11	5.11
10A90W	-1.23	4.93
80D20W	-0.46	6.10
70D30W	-0.37	6.23
60D40W	-0.54	5.97
50D50W	-0.66	5.79
40D60W	-0.84	5.52
20D80W	-1.12	5.10
97T3W ^e	-3.30	1.81
80T20W ^e	-2.19	3.48
80T20E	-1.76	4.13
60T40E	-0.94	5.37
50T50E	-0.64	5.82
40T60E	-0.34	6.28
20T80E	0.08	6.91
97H3W ^e	-5.26	-1.15
90H10W ^e	-3.84	0.99
70H30W ^e	-2.94	2.35
50H50W ^e	-2.49	3.03

^a Lösungsmittelgemische sind in Vol-% angegeben (v/v): M = Methanol, E = Ethanol, W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, A = Aceton, D = Dioxan, H = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol. ^b N_T-Werte von Kevill. ^c Für diese Lösungsmittel (-gemische) wird ein typischer s-Parameter von 0.9 vorgeschlagen. ^d interpolierter Wert. ^e Lösungsmittel (-gemische) in Gew.-%.

- 5 Mit diesen neu ermittelten Parametern ist es nun möglich, die Nucleophilie der erfindungsgemäß eingesetzten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische der Nucleophilie von typischen π -Systemen gegenüberzustellen (vgl. Fig. 2).

Vergleich der Nucleophilie-Parameter N von Lösungsmitteln (-gemischen) mit N-Parametern typischer π -Systeme; Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben (v/v):
10 M = Methanol, E = Ethanol, W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, AN = Acetonitril, H = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (weitere Lösungsmittel können den Tab. 1 und 2 entnommen werden).

Wenn das fragliche π -System in Fig. 2 oberhalb des jeweiligen Lösungsmittels steht, ist es in der Lage, ein in diesem Lösungsmittel generiertes Carbokation abzufangen. Da die N-Parameter von π -Systemen durch Lösungsmittelleffekte etwas verändert werden, können auch π -Systeme, die in Fig.
15 2 um bis zu zwei Einheiten unterhalb des jeweiligen Lösungsmittels stehen, die intermediären Carbokationen abfangen.

Bevorzugterweise wurden in dem beanspruchten Verfahren Lösungen von π -Systemen eingesetzt, deren N-Parameter größer als der des jeweils verwendeten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches ist.
20

Vor der Zugabe der Elektrophile der allgemeinen Formel (I) wurden den Lösungen evtl. noch basische Zuschläge zugesetzt, welche die entstehenden Säuren HX (X ist vorzugsweise Halogen, insbesondere Chlor oder Brom) abfangen, die bei den Reaktionen als Nebenprodukte entstehen.

Als Zuschläge wurden basische anorganische sowie organische Verbindungen eingesetzt, vorzugsweise Hydrogencarbonate, Carbonate und Pyridine, insbesondere Ammoniumhydrogencarbonat (NH₄HCO₃), Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃), Ammoniumcarbonat [(NH₄)₂CO₃], 2-Chlorpyridin und 2,6-Lutidin. Die Wahl des Zuschlags wurde im jeweiligen Fall durch Vergleichsexperimente bestimmt.
25

Die Reaktionszeiten betragen im Allgemeinen 1 Sekunde bis 2 Tage, bevorzugt 1 Minute bis 5
30 Stunden.

Der Verlauf der Reaktion kann beispielsweise mit GCMS- oder NMR-spektroskopischen Untersuchungen verfolgt werden.

Sämtliche isolierte Produkte wurden durch NMR-spektroskopische Methoden, GCMS, IR und, teilweise, Elementaranalysen eindeutig charakterisiert.

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Durchführung der Synthesen:

Zu einer Lösung der π -Verbindung in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise einer 0.5 bis 2 molaren Lösung des Nucleophils (welches vorzugsweise in 1.1 bis 10 Äquivalenten bezogen auf das Elektrophil eingesetzt wird), und eventueller Zugabe von vorzugsweise 1 bis 3 Äquivalenten (eq) (bezogen auf das eingesetzte
10 Elektrophil) des basischen Zuschlags, wird das Elektrophil so langsam zugegeben, dass die Reaktionswärme problemlos abgeführt werden kann. Im Falle von Feststoffen werden diese entweder portionsweise zugegeben oder in möglichst wenig inertem Lösungsmittel wie Acetonitril gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erfindungsgemäß bevorzugt bei Raumtemperatur (rt) gerührt.

15 Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit demselben Volumen an Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über einem Trockenmittel, vorzugsweise Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, getrocknet und überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Rückstände werden zur weiteren Reinigung beispielsweise einer Destillation bzw. einer
20 Chromatographie an Kieselgel unterworfen.

Eine Durchführung der Synthesen in größerem Maßstab unter Einhaltung der Stöchiometrie der eingesetzten Substanzen ist möglich.

Beispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Durchführung der Synthesen:

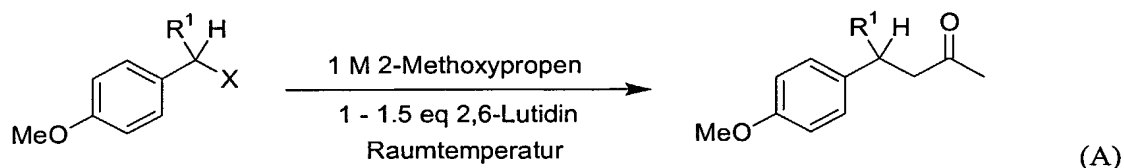
Zu einer Lösung der π -Verbindung in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise einer 0.5 bis 2 molaren Lösung des Nucleophils (welches
 5 vorzugsweise in 1.1 bis 10 Äquivalenten bezogen auf das Elektrophil eingesetzt wird), und eventueller Zugabe von vorzugsweise 1 bis 3 Äquivalenten (eq) (bezogen auf das eingesetzte Elektrophil) des basischen Zuschlags, wird das Elektrophil so langsam zugegeben, dass die Reaktionswärme problemlos abgeführt werden kann. Im Falle von Feststoffen werden diese
 10 entweder portionsweise zugegeben oder in möglichst wenig inertem Lösungsmittel wie Acetonitril gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erfindungsgemäß bevorzugt bei Raumtemperatur (rt) gerührt.

Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit demselben Volumen an Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über einem Trockenmittel, vorzugsweise Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, getrocknet
 15 und überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Rückstände werden zur weiteren Reinigung beispielsweise einer Destillation bzw. einer Chromatographie an Kieselgel unterworfen.

Beispiele 1 – 2

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens
 20 verschiedene Elektrophile mit 2-Methoxypropen ($N = 5.41$, $s = 0.91$) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas (A) umgesetzt. Die eingesetzten Lösungsmittel(-gemische), Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tab. 3 zu entnehmen.



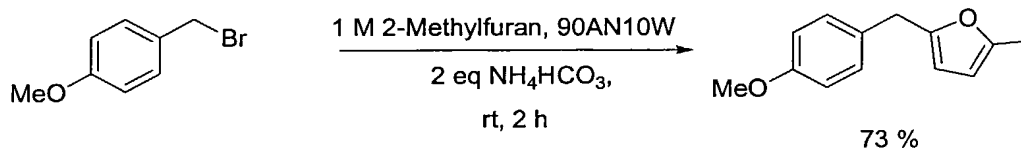
Nr.	R ¹	X	n _{El} [mmol]	n _{Nu} [mmol]	t [min]	Solvens	V _{Solv+N_u} [ml]	Base	Aus- beute
1	4-Methoxy- phenyl	Cl	3.81	25	15	90AN10W	25	2,6- Lutidin	62 %
2	H	Br	4.97	25	180	90AN10W	25	2,6- Lutidin	67 %

Tab. 3 - n_{El} = Stoffmenge Elektrophil, n_{Nu} = Stoffmenge Nucleophil, V_{Solv+N_u} = Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

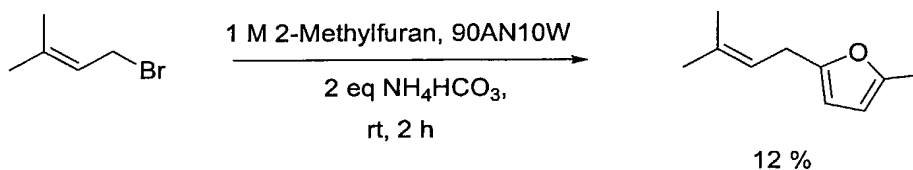
Beispiele 3 – 7

Gemäß des beanspruchten Verfahrens wurden verschiedene Elektrophile mit 2-Methylfuran (N = 3.61, s = 1.11) in den angegebenen Lösungsmitteln (-gemischen) nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift bei Raumtemperatur (rt) umgesetzt. Die jeweils eingesetzten Lösungsmittel (-gemische), Basen (eq bezogen auf das Elektrophil), Nucleophilkonzentrationen und Ausbeuten sind den Reaktionsgleichungen zu entnehmen.

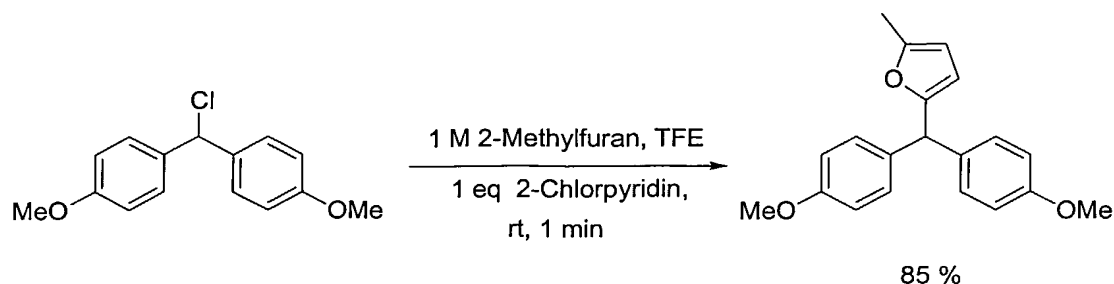
Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (4.97 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 2-Methylfuran (25 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (Beispiel 3):



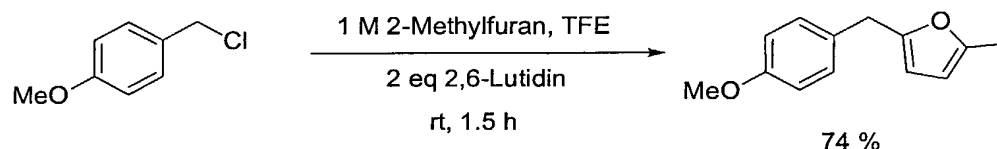
Reaktion von Prenylbromid (6.71 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (20 ml) von 2-Methylfuran (20 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (Beispiel 4):



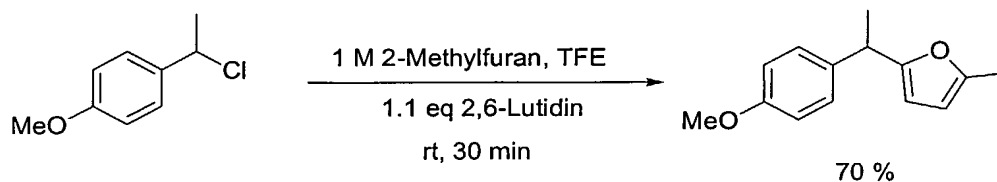
Reaktion von Chlor-bis(4-methoxyphenyl)methan (3.81 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (20 ml) von 2-Methylfuran (20 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 5):



Reaktion von 4-Methoxybenzylchlorid (12.8 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (50 ml) von 2-Methylfuran (50 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 6):

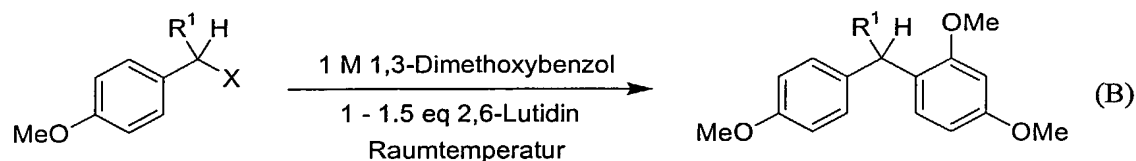


- 5 Reaktion von 1-Anisylethylchlorid (5.86 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 2-Methylfuran (25 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 7):



Beispiele 8 – 10

- Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 1,3-Dimethoxybenzol ($N = 2.48$; $s = 1.09$) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas (B) umgesetzt. Die eingesetzten Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tab. 4 zu entnehmen.

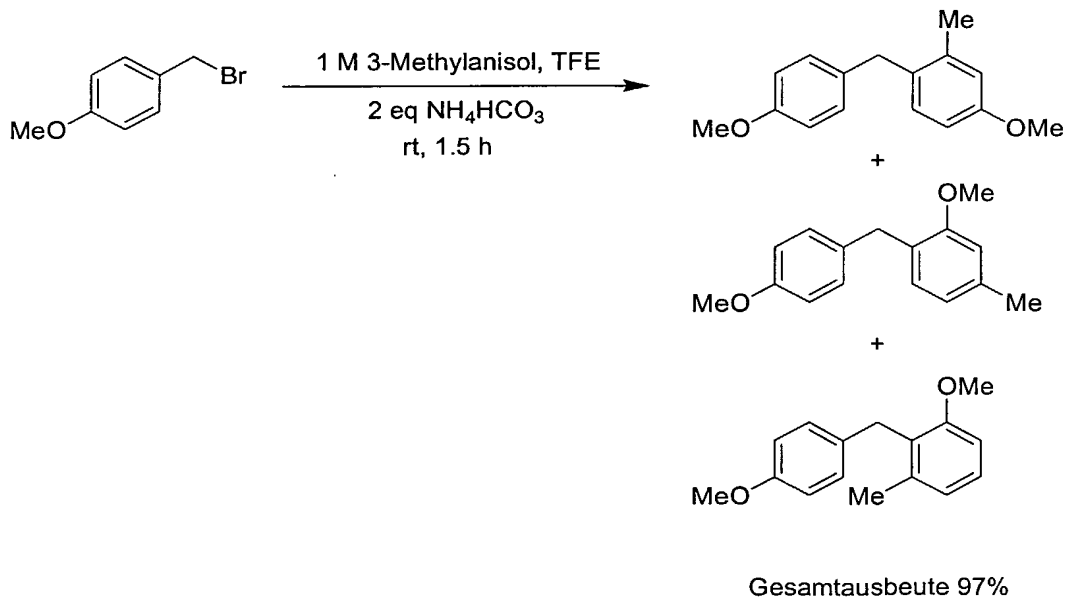


Nr.	R ¹	X	n _{El} [mmol]	n _{Nu} [mmol]	V _{Solv+Nu} [ml]	t [min]	Base	Ausbeute
8	H	Cl	6.39	25	25	30	1.5 eq 2,6-Lutidin	84 % + 7 % 1,2,3-Substitution
9	H	Cl	6.39	25	25	30	---	79 % + 5 % 1,2,3-Substitution
10	Me	Cl	5.86	25	25	30	1.1 eq 2,6-Lutidin	52 %

Tab. 4 - n_{El} = Stoffmenge Elektrophil, n_{Nu} = Stoffmenge Nucleophil, V_{Solv+Nu} = Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

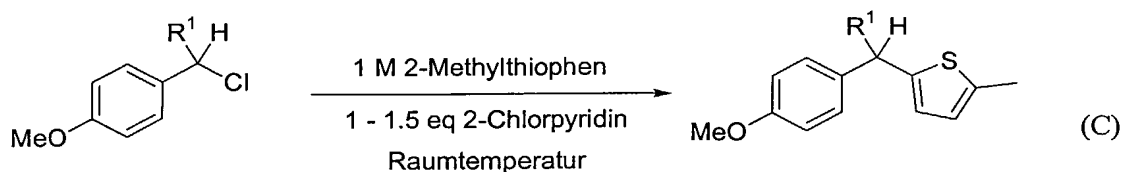
Beispiel 11

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens
 5 4-Methoxybenzylbromid (3.73 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 3-Methylanisol (N = 0.13; s = 1.27) (25 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, die Reaktionsbedingungen und die Ausbeute sind der Reaktionsgleichung zu entnehmen.



Beispiele 12 – 13

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 2-Methylthiophen ($N = 1.26$; $s = 0.96$) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas (C) umgesetzt. Die eingesetzten Basen, 5 Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tab. 5 zu entnehmen.

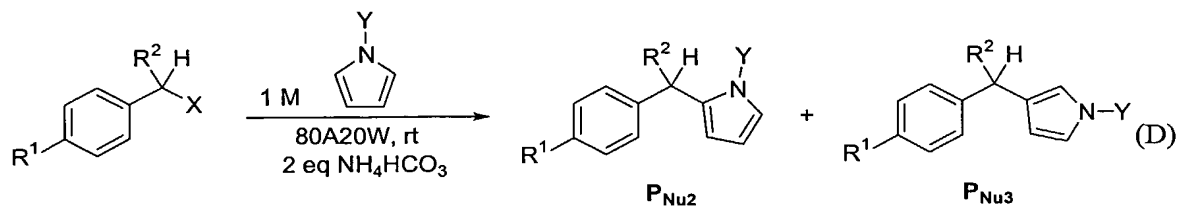


Nr.	R ¹	X	n _{El} [mmol]	n _{Nu} [mmol]	V _{Solv+Nu} [ml]	t [min]	Base	Ausbeute
12	4-Methoxy-phenyl	Cl	3.81	20	20	2	1.1 eq 2-Chlor- pyridin	83 %
13	Me	Cl	5.86	25	25	30	1.1 eq 2-Chlor- pyridin	81 %

Tab. 5 - n_{El} = Stoffmenge Elektrophil, n_{Nu} = Stoffmenge Nucleophil, V_{Solv+Nu} = Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

Beispiele 14 – 17

10 Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 1-Methylpyrrol ($N = 5.85$; $s = 1.03$) und Pyrrol ($N = 4.63$; $s = 1.00$) in 80 % wässrigem Aceton (80A20W) oder Wasser (W) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas (D) umgesetzt. Das jeweils verwendete Lösungsmittel (Solvens), die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tab. 6 zu entnehmen.



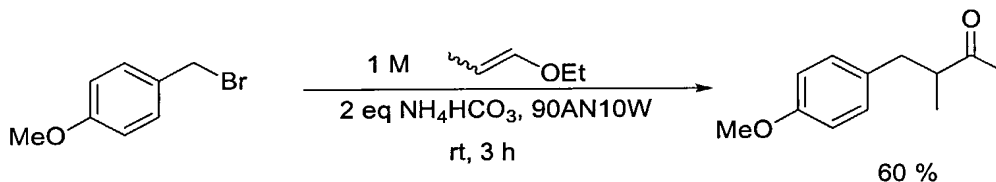
15

Nr.	R ¹	R ²	X	Y	Solvens	n _{El}	n _{Nu}	V _{Solv+Nu}	t [h]	Ausbeute
						[mmol]	[mmol]	[ml]		P _{Nu2} /P _{Nu3}
14	OMe	H	Br	Me	80A20W	4.97	25	25	0.5	49 % / 21 %
15	H	Ph	Cl	Me	80A20W	4.93	25	25	24	47 % / 21 %
16	H	Ph	Br	H	80A20W	4.05	25	25	0.5	81 % / 13 %
17	H	Ph	Br	H	W	6.25	25	25	0.5	74 % / 2 %

Tab. 6 - n_{El} = Stoffmenge Elektrophil, n_{Nu} = Stoffmenge Nucleophil, V_{Solv+Nu} = Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

Beispiel 18

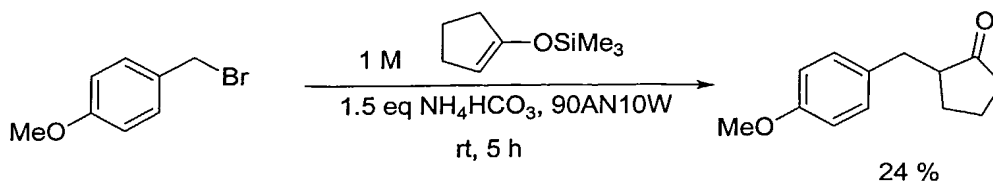
Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens
 5 4-Methoxybenzylbromid (2.49 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von Ethylprop-1-
 enylether (cis/trans-Isomerengemisch) (25 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W)
 analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, die exakten
 Reaktionsbedingungen sowie die Ausbeute sind in der Reaktionsgleichung angegeben.



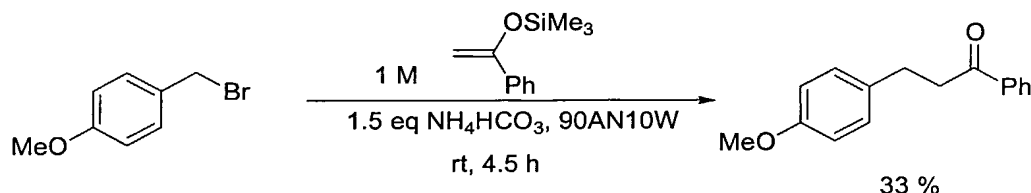
10 Beispiele 19 – 20

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens
 4-Methoxybenzylbromid mit 1-Trimethylsiloxycyclopenten (N = 6.57; s = 0.93) und 1-Phenyl-1-
 trimethylsiloxyethylen (N = 6.22; s = 0.96) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) analog der
 nachfolgenden Reaktionsschemen umgesetzt. Die eingesetzten Basen, Reaktionsbedingungen und
 15 Ausbeuten sind in der jeweiligen Reaktionsgleichung angegeben.

Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (1.24 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (10 ml) von
 1-Trimethylsiloxycyclopenten (10 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W)
 (Beispiel 19):



Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (1.24 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (10 ml) von 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylen (10 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) (Beispiel 20):

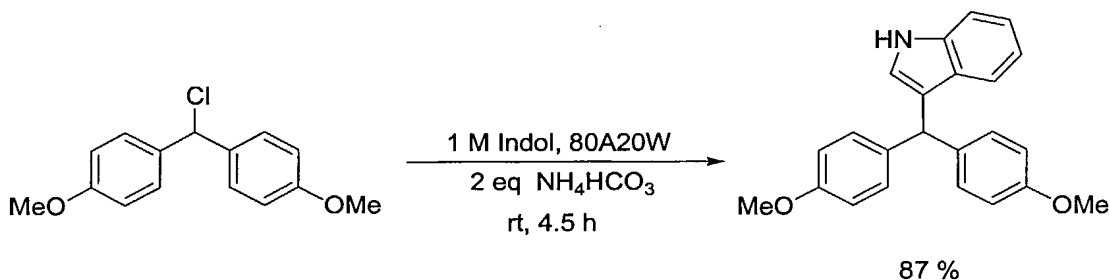


5

Beispiel 21

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens Chlorbis(4-methoxyphenyl)methan (3.81 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von Indol (N = 5.80; s = 0.80) (25 mmol) in 80 % wässrigem Aceton (80A20W) analog des nachfolgenden

10 Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, Reaktionsbedingungen und die Ausbeute sind der Reaktionsgleichung zu entnehmen.



Beispiele 22 – 46:

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens die

15 Umsetzungen gemäß Tab. 7 durchgeführt. Nukleophile, Elektrophile sowie deren eingesetzte Stoffmengen n, Lösungsmittel(-gemische) sowie deren Volumina V, gegebenenfalls eingesetzte Basen sowie deren Äquivalente bezogen auf die Stoffmenge des Elektrophils, Reaktionszeit t und die Ausbeuten sind Tab. 7 zu entnehmen. Die Umsetzungen wurden – sofern nicht anders angegeben – bei Raumtemperatur durchgeführt.

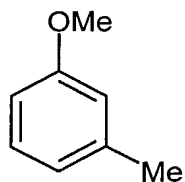
Tab. 7:

Nr.	Nucleophil ^[a]	n [mmol]	Elektrophil ^[b]	n [mmol]	Solvens ^[c]	V [ml]	Base (eq. Elektrophil)	Ausbeute [%] ^[d]	t
22	3-Methylanisol	25	Ani ₂ CHCl	5.00	TFE	25	2-Chlorpyridin (1.5)	96	1 h
23	Anisol	23.8	(3-Cl)(3'- Cl)CHCl	2.15	TFE	10	NH ₄ HCO ₃ (2.3)	30	24 h
24	Anisol	9.2	(3-Cl)PhCHCl	0.11	TFE	5	NH ₄ HCO ₃ (1.8)	36	1 h
25	Anisol	23.8	(Ani)PhCHCl	2.00	TFE	10	NH ₄ HCO ₃ (2.5)	88	2 h
26	Anisol	23.8	(Ani)PhCHCl	2.00	TFE	10	2-Chlorpyridin (1.2)	86	3 d
27	Anisol	23.8	Ani ₂ CHCl	2.99	TFE	25	NH ₄ HCO ₃ (1.7)	70	30 min
28	Anisol	23.8	Ani ₂ CHCl	2.99	TFE	25	2-Chlorpyridin (1.2)	88	3 h
29	Anisol	10	Ph ₂ CHBr	3.33	H	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)	80	1 h
30	Anisol	25	Ph ₂ CHCl	3.04	TFE	25	NH ₄ HCO ₃ (1.7)	94	1 h
31	Anisol	25	Ph ₂ CHCl	3.04	TFE	25	2-Chlorpyridin (1.2)	84	1 d
32	Anisol	23.8	p-OMe- α - MeBnCl	2.43	TFE	5	NH ₄ HCO ₃ (2.1)	66	30 min
33	Anisol	23.8	p-OMe- α - MeBnCl	2.43	TFE	5	2-Chlorpyridin (1.2)	64	6 h
34	Anisol	23.8	Tol ₂ CHCl	3.02	TFE	25	NH ₄ HCO ₃ (1.7)	96	3 h
35	Anisol	23.8	Tol ₂ CHCl	3.02	TFE	25	2-Chlorpyridin (1.2)	90	1 d
36	Dimethylanilin	10	Ani ₂ CHCl	3.33	90AN10W	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)	86	1 d
37	Dimethylanilin	10	Ph ₂ CHBr	3.33	90AN10W	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)	73	20 h
38	Dimethylanilin	10	p-OMeBnBr	3.33	100AN	10	---	69	3 h ^[e]

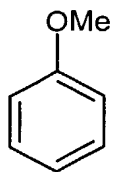
Nr.	Nucleophil ^[a]	n [mmol]	Elektrophil ^[b]	n [mmol]	Solvens ^[c]	V [ml]	Base (eq. Elektrophil)	bzgl.	Ausbeute [%] ^[d]	t
39	Dimethylanilin	10	p-OMeBnBr	3.33	100AN	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)		82	2 h ^[e]
40	Dimethylanilin	10	p-OMeBnBr	3.33	90AN10W	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)		86	1.5 h ^[e]
41	Mesitylen	10	Ph ₂ CHBr	3.33	H	10	NH ₄ HCO ₃ (1.5)		74	2 h
42	N-Methylindol	25	p-OMeBnBr	5.00	80A20W	25	NH ₄ HCO ₃ (2)		73	1 h
43	N-Methylpyrrol	20.23	Ph ₂ CHBr	4.05	-	-	-		71	1 d
44	Pyrrol	20.23	Ph ₂ CHBr	4.05	-	-	-		48	2 h
45	Pyrrol	25	Ph ₂ CHBr	8.33	W	25	NH ₄ HCO ₃ (2)		62	1 h
46	Pyrrol	10	Tol ₂ CHCl	3.33	80A20W	10	NH ₄ HCO ₃ (2)		90	1 h

[a] Abbildungen in Anhang *Formelanhang* – *Nucleophile*. [b] Abbildungen in Anhang *Formelanhang* – *Elektrophile*. [c] Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben, hierin bedeuten: W = Wasser, TFE = 2,2,2-Trifluorethanol, H = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, AN = Acetonitril, A = Aceton. [d] Isoliertes Material, [e] Reaktionstemperatur 85 °C.

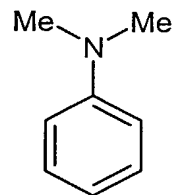
Formelanhang - Nucleophile zu Tab. 7



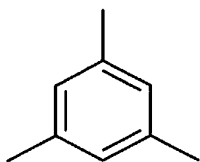
3-Methylanisol



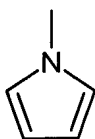
Anisol



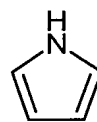
Dimethylanilin



Mesitylen



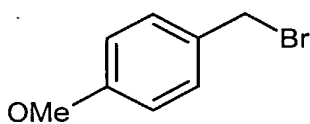
N-Methylpyrrol



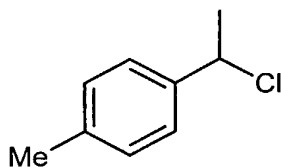
Pyrrol

5

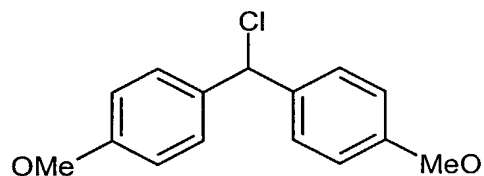
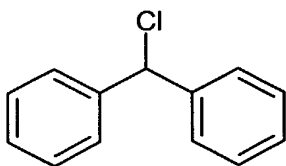
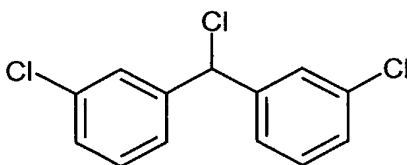
Formelanhang - Elektrophile zu Tab. 7



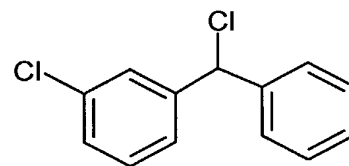
p-OMeBnBr



p-OMe-α-MeBnCl

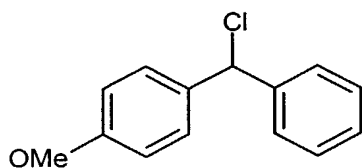
Ani₂CHClPh₂CHCl

(3-Cl)(3'-Cl)CHCl

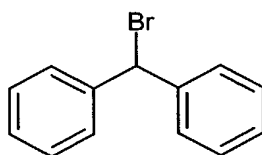
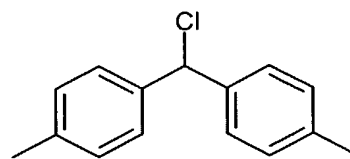


(3-Cl)PhCHCl

10



(Ani)PhCHCl

PhCH₂BrTol₂CHCl

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung durch Umsetzung von Verbindungen des allgemeinen Formeltyps (I)



- 5 mit π -Verbindungen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, welche eine geringere Nucleophilie aufweisen als das π -Nucleophil,

wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander organische oder metallorganische Reste oder Wasserstoff sind,

- 10 wobei X eine Abgangsgruppe der Art ist, dass die Verbindungen (I) in Ethanol mit einer Geschwindigkeitskonstante $k_{\text{EtOH}} > 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (25 °C) solvolysiert werden,

dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewisäure oder Protonensäure verwendet wird.

- 15 2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, verzweigtes oder unverzweigtes Alk-2-enyl, Cyclo-, Bicyclo- und Tricycloalkyl, Alkoxy, Aryloxy oder Wasserstoff. Desweiteren können zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 einen Alkyrling bilden.
- 20

3. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Abgangsgruppe ist, gewählt aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Alkyl- oder Arylsulfonato, substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Carbamoyl, Alkyloxycarbonyloxy, Aryloxycarbonyloxy, Siloxy, Phosphato, Phosphonato, 25 Hypophosphonato, Alkylperoxy, Sulfato, Sulfenyl, Sulfonyl, S-Alkylsulfoxy, S-Arylsulfoxy, Alkylthio, Arylthio, Thiocyanato, Isothiocyanato, Ureato und Imidyl.

4. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das verwendete Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch Wasser oder einen Alkohol

umfasst. Lösungsmittelkomponenten sind Wasser, Ethanol, Methanol, 2,2,2-Trifluorethanol, 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, Tetrahydrofuran, Aceton, Acetonitril und Dioxan.

5. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen des Typs (I) mit einer Mischung aus einer π -Verbindung in dem entsprechenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und evtl. weiteren, basischen anorganischen oder organischen Zusätzen zur Reaktion gebracht werden.
6. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die als Nucleophil verwendeten π -Verbindungen aliphatische π -Verbindungen aus der Gruppe substituierte Alkene und Alkine, Allyl- und Propargylsilane, Alkylenolether, Silylenolether, (Silyl-) Ketenacetale und Enamine, oder aromatische π -Verbindungen aus der Gruppe der donorsubstituierten oder unsubstituierten Aromaten und Heteroaromaten sind.

- 1/1 -

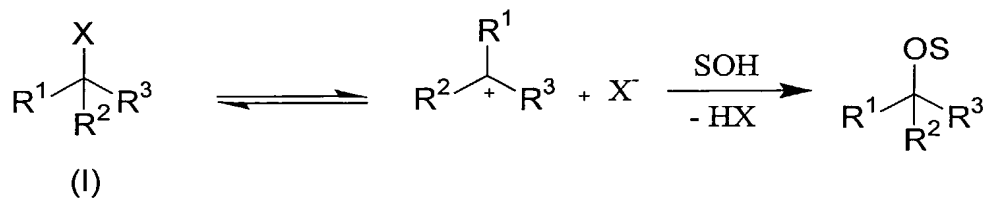


Fig. 1

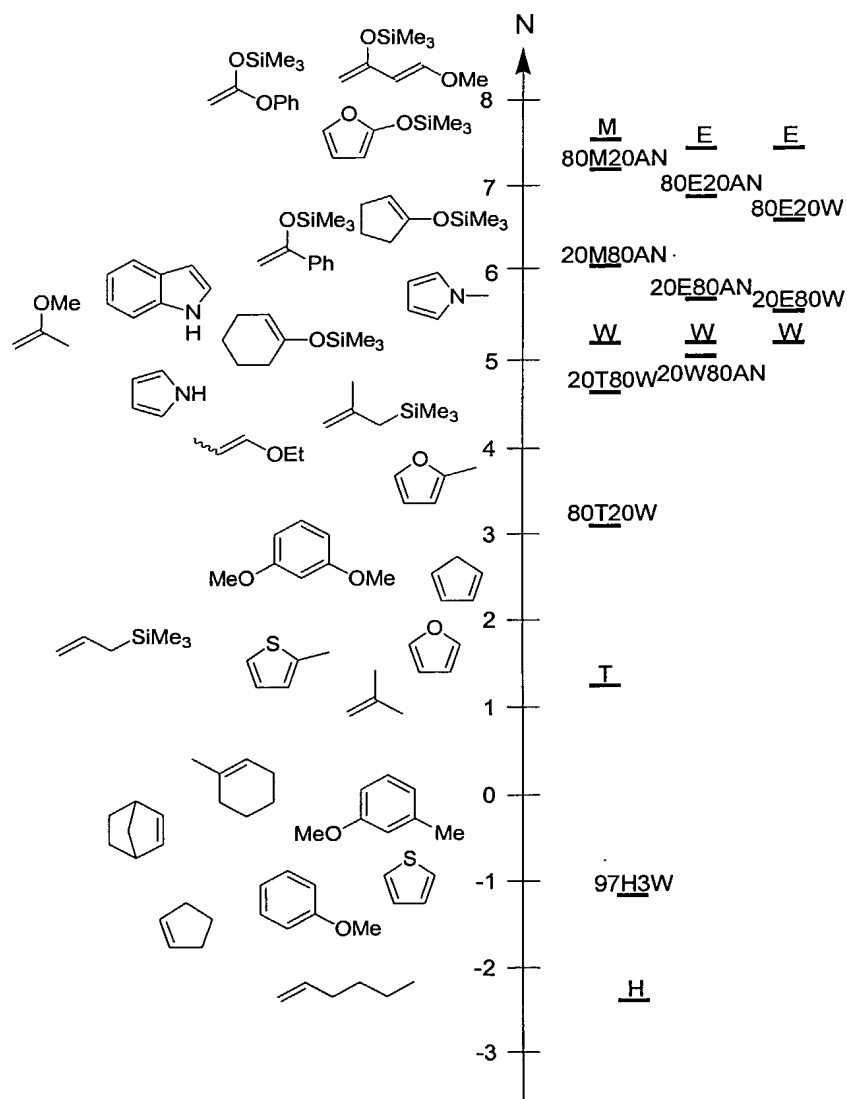


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07B37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOHN P. RICHARD ET AL.: "Solvent Effects on Carbocation-Nucleophilic Combination Reactions: A Comparison of pi-Nucleophilicity in Aqueous and Organic Solvents" J. AM. CHEM. SOC., vol. 120, 1998, pages 10372-10378, XP002328017 the whole document	1-6
X	WEI ZHUANG AND KARL ANKER JORGENSEN: "Friedel-Crafts reactions in water of carbonyl compounds with heteroaromatic compounds" CHEM. COMMUN., 2002, pages 1336-1337, XP002328018 the whole document	1, 4-6
	----- -/-- -----	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2005

Date of mailing of the international search report

01/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/EP2005/001277

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRANZ EFFENBERGER UND KARL-HEINZ SCHÖNWALDER: "Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid - Eine neue Synthese von Phloroglucinen" CHEM. BER., vol. 117, 1984, pages 3270-3279, XP008047037 Reaktion von 1a und 2a in Et ₂ O/MeOH/Et ₃ N und Reaktion von 1 mit 2a in Et ₂ O/KOH/H ₂ O -----	1,3,5,6
A	HERBERT MAYR ET AL.: "Pi-Nucleophilicity in Carbon-Carbon Bond Forming Reactions" ACC. CHEM. RES., vol. 36, no. 1, 2003, pages 66-77, XP002328019 cited in the application the whole document -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int:
ales Aktenzeichen
PCT/ NL 2005/001277A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07B37/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOHN P. RICHARD ET AL.: "Solvent Effects on Carbocation-Nucleophilic Combination Reactions: A Comparison of pi-Nucleophilicity in Aqueous and Organic Solvents" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 120, 1998, Seiten 10372-10378, XP002328017 das ganze Dokument	1-6
X	WEI ZHUANG AND KARL ANKER JORGENSEN: "Friedel-Crafts reactions in water of carbonyl compounds with heteroaromatic compounds" CHEM. COMMUN., 2002, Seiten 1336-1337, XP002328018 das ganze Dokument	1,4-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FRANZ EFFENBERGER UND KARL-HEINZ SCHÖNWALDER: "Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid - Eine neue Synthese von Phloroglucinen" CHEM. BER., Bd. 117, 1984, Seiten 3270-3279, XP008047037 Reaktion von 1a und 2a in Et ₂ O/MeOH/Et ₃ N und Reaktion von 1 mit 2a in Et ₂ O/KOH/H ₂ O -----	1,3,5,6
A	HERBERT MAYR ET AL.: "Pi-Nucleophilicity in Carbon-Carbon Bond Forming Reactions" ACC. CHEM. RES., Bd. 36, Nr. 1, 2003, Seiten 66-77, XP002328019 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1